Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Breslau
Direktor: Professor Dr. K. H. Bauer

Krankheitsbild, Konstitution, Charakter und Vitalität bei multiplen Exostosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades bei der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Christine Hesse

Breslau 1939

Druck von Maretzke & Märtin, Trebnitz i. Schles.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Prof. Dr. Bauer.
Dekan: Prof. Dr. Vogt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gliederung.

I. Einleitung und kurze Beschreibung des Krankheitsbildes 5
1. Entstehung, Lokalisation und Wachstum der Exostosen . . . 5
2. Histologie und Röntgenbefunde 8
3. Klinische Erscheinungen 9
4. Komplikationen 9
5. Wachstumsstörungen und Deformitäten 11
6. Enchondrome 12
7. Maligne Entartung 12

II. Aetiologie 13

III. Erbliche Bedingtheit der Exostosis cartilaginea multiplex . . . 14

IV. Konstitution 17
1. Begriff der Konstitution 17
2. Körperbau und Habitus 17
3. Temperament und Charakter 19

V. Beeinflussung der Vitalität 20
1. Versuchsergebnisse von Kühn und Timoféeff-Ressovsky . . 20
2. Vitalitätsbeeinflussung bei schweren Erbkrankheiten 21
3. Vitalität bei multiplen Exostosen, als Beispiel einer Mutation mit geringen äußerlichen Merkmalen 22
a) Lebensdauer 22
b) Beruf 24
c) Immunität 24
d) Psychisches Verhalten 25

VI. Zusammenfassung 25

VII. Literaturverzeichnis 27

I. Einleitung und kurze Beschreibung des Krankheitsbildes.

1. Entstehung, Lokalisation und Wachstum der Exostosen.

Das Krankheitsbild der multiplen cartilaginären Exostosen (m. c. E.) ist seit langem bekannt und schon vor vielen Jahrzehnten von den verschiedensten Autoren beschrieben worden. Die Arbeiten des vorigen Jahrhunderts veröffentlichten in der Mehrzahl einzelne Krankheitsfälle oder Abhandlungen und Theorien über Ätiologie und Symptomatologie der Erkrankung. Spätere Veröffentlichungen beschäftigten sich, außer mit immer wiederkehrenden Demonstrationen seltener Krankheitsbilder hauptsächlich mit der Vererbungs- und Konstitutionspathologie. Die letzte Arbeit über multiple Exostosen, die medizinische Dissertation von Korn 1936 nimmt Stellung zu der Anwendung des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses auf die Exostotiker.

Da in den letzten Jahren das Problem der „Wirkung der Erbanlagen" immer mehr in den Vordergrund tritt, will ich mich in dieser Arbeit am Beispiel der Exostosis cart. multiplex mit der Frage auseinandersetzen, ob diese menschliche Mutation Einfluß auf die Entwicklung und die Vitalität des Menschen hat.

Der Name „Exostosis" findet sich zuerst bei Galen, für alle Geschwülste, die vom Knochen ausgehen oder Knochensubstanz enthalten; die Bezeichnung Exostosis cartilaginea stammt von dem englischen Chirurgen Astley Cooper. Die erste ausführliche Beschreibung dieser Geschwülste verdanken wir Virchow. Nach seiner Definition handelt es sich

bei den Exostosen um Knochenauswüchse, die dem Knochen breitbasig oder gestielt aufsitzen, deren Struktur aus kompakter oder spongiöser Knochensubstanz besteht und deren Oberfläche mit einer dünnen Knorpelschicht überzogen ist. Das Wichtigste ist, daß sie die Ossifikation als das „regelmäßige, typische, notwendige Ende ihrer Entwicklung" erkennen lassen.

Jede kartilaginäre Exostose beginnt rein aus Knorpel bestehend als Ekchondrose, dann erfolgt die Umwandlung in Knochengewebe, und zwar kommen nach Karl-Ludwig Weber: periostaler, endochondraler und metaplastischer Typus der Knochenbildung vor. Je kleiner die Exostosen sind, desto dichter ist das innere Knochengewebe; erst später kommt es zu Osteoporose und zum Vorherrschen der spongiösen Struktur und noch später zur Bildung einer Markhöhle, die oft mit der Markhöhle der Knochendiaphysen zusammenhängt. So haben wir es je nach der Art des aufbauenden Knochens mit kompakten, spongiösen oder medullären Exostosen zu tun. Nach der Herkunft trennt Aschoff kartilaginäre, knorplige von fibrösen, bindegewebigen Exostosen, von letzteren soll in dieser Arbeit nicht die Rede sein.

Über die morphologische Eingruppierung der m. c. E. wurde viel diskutiert. Aschoff, Garré, Küttner rechnen die Exostosen zu den Knochengeschwülsten, Frangenheim, Aschner und andere zu den Systemerkrankungen des Skeletts. Heute besteht wohl kein Zweifel mehr, daß bei der Bildung von Exostosen eine Systemerkrankung vorliegt, denn die Anomalie betrifft den periostalen und perichondralen Überzug sämtlicher Knochen.

Die häufigste Lokalisation der Exostosen ist die Nähe der Epiphysenlinien; am wachsenden Knochen findet eine Verschiebung nach der Diaphyse statt. Nach der Häufigkeitsskala von Weber werden:

1. distales Femurende,
2. distales Tibia- und Fibulaende,
3. proximaler Femur,

4. dist. Ulna und Radius,
5. prox. Tibia und Humerus,
6. prox. Ulna und Radius,

am seltensten der distale Humerus befallen.

Als Ursache für diese immer wiederkehrende Reihenfolge wurden die verschiedensten Theorien aufgestellt. Digby bewies, daß die Exostosen an den Epiphysenfugen häufiger sind, die einen größeren Teil des Längenwachstums bestreiten. Stocks und Barrington glauben an einen Zusammenhang mit dem Auftreten der Knochenkerne; auch in dem Buch von Aschner-Engelmann werden als häufigste Lokalisation die Epiphysen angegeben, deren Knochenkerne am frühesten erscheinen. Friedrich vertritt die Ansicht, daß es sich um gesetzmäßige Beziehungen der Exostosen zum Verlauf der Arteria nutritia desselben Knochens handelt. Die Exostosenbildung soll an den Knochenenden häufiger sein, von denen der Strom der Art. nutritia abgewendet ist.

Außer den Röhrenknochen können auch platte Knochen und sogar bindegewebig vorgebildete Knochen Sitz der Anomalie sein; die Versuche von Stubenrath und Koller beweisen, daß das Periost bindegewebig vorgebildeter Knochen imstande ist, Knorpel zu bilden.

Die Form der Exostosen ist sehr verschieden; es gibt breitbasige und gestielte, dornige, hakenförmige, kamm- oder pilzähnliche Geschwülste. Eine besondere Form ist die Exostosis bursata. Über die Bildung der Schleimbeutel gibt es verschiedene Meinungen, sie entstehen wahrscheinlich durch mechanische Reizung des umgebenden Gewebes.

Das Wachstum der Exostosen ist für gewöhnlich mit dem Wachstum des übrigen Körpers abgeschlossen. Wachstum in späterem Alter beschrieben: Henking, Pels-Leusden, Stark, Nast, Degranges und Frey. Verkleinerung und Rückbildung wurden von Volkmann, Rubinstein, Fischer, Hartmann, Erikson, Roeder, Bessel-Hagen und Lallement beobachtet. Der Modus dieser

Rückbildung ist analog der des Kallus in lakunärer Resorption zu sehen. Das Wachstum geht vom Knorpelüberzug aus, und zwar findet die Wucherung hauptsächlich dort statt, wo die Exostose dem Knochen aufsitzt; es werden neue Knorpellagen gebildet, die wieder verkalken und ossifizieren.

2. Histologie und Röntgenbefunde.

Für die Histologie der Exostosen sind heute die mikroskopischen Untersuchungen von Enno Müller maßgebend, dessen Ergebnisse folgende sind:

1. Erste Anfänge der Exostosen sind Knorpelinseln im Periost der ganzen Knochenoberfläche.
2. Erste Knorpelwucherung in Form kleiner Knorpelzellgruppen in der osteogenetischen Schicht des Periosts und Perichondriums.
3. Verkalkungs- und Verknöcherungsvorgang am Grunde der Knorpelinseln auf metaplastischem Weg.

Das Wichtigste dieser Untersuchungen ist die Erkenntnis, daß nicht der Intermediärknorpel allein der Ausgangspunkt der Exostosen ist, wie es früher angenommen wurde, sondern daß es sich um eine Konstitutionsanomalie des Perichondriums und Periosts handelt, die sich in einer abnormen Knorpelproduktionsfähigkeit äußert.

Weniger eindeutig sind die Röntgenbefunde, deren Hauptaugenmerk sich auf die Epiphysenfugen richtet. Hoffa begründet seine Ansicht der vorzeitigen Verknöcherung der Epiphysenfugen damit, daß das Material für das Längenwachstum nach außen gedrängt wird. Knoot, Kirmisson und Meyer sahen ebenfalls wenig ausgeprägte oder fehlende Epiphysenlinien. Im Gegensatz dazu beschreibt Bückmann langes Persistieren der Knorpelfugen. Büchi und Grünfeld stellten dort, wo Exostosen saßen, abnormen welligen oder gezackten Verlauf der Linien fest. Müller, Scherer und Schaefer fanden glatte, regelmäßige Epiphysen ohne wesentliche Ände-

rungen. Eigene Beobachtungen an den Röntgenbildern der hiesigen Universitätsklinik zeigten weder vorzeitige Verknöcherung, noch langes Persistieren der Knorpelfugen. Bei leichten Krankheitsfällen fanden sich ganz normale, regelmäßige Epiphysen, während bei starker Exostosenbildung sehr unregelmäßiger Verlauf festzustellen war.

3. Die klinischen Erscheinungen.

Die klinischen Erscheinungen sind je nach Größe und Lokalisation der Geschwülste verschieden. Oft werden die Exostosen nur als Nebenbefund beobachtet; bei andern Fällen ist die Neubildung von Exostosen jedesmal mit Schmerzen verbunden (Fischer, Ebert, Pannenborg, Schreiber). Auch rheumatische und anfallsweise Schmerzen oder Beschwerden bei Bewegung und Anstrengung wurden beschrieben (Schaefer, Schuster, Kienböck, Bessel-Hagen). Besonders merkwürdig ist der Fall von Curtillet, der 4 Familienmitglieder sah, bei denen die Exostosen unter Schmerz und Fieberanfällen bei jeder fieberhaften Erkrankung wuchsen. Da das Periost reichlich mit sensiblen Nerven versorgt ist, muß man die Schmerzen durch lokale Spannung und Reizung des Periosts erklären. Die meisten Exostotiker kommen erst in ärztliche Behandlung, wenn eine erhebliche Behinderung durch Größe oder Lokalisation eintritt, oder wenn Komplikationen das Eingreifen des Arztes notwendig machen.

4. Komplikationen.

Komplikationen werden in der Literatur in großer Anzahl beschrieben. Die häufigsten sind:

1. Aneurysmabildung durch Verletzung von Arterien besonders der a. poplitea (Mosenthin, Hildmann, Statzer).
2. Ankylose der Gelenke oder leichtere Bewegungseinschränkung bei gelenknahen Exostosen.

3. Rückenmarkskompression oder Kompression peripherer Nerven, die zu Neuralgien, Paraesthesien und Lähmungen führen.
4. Synostose der Unterschenkel- oder Unterarmknochen.
5. Abbruch oder Abriß von Exostosen.

Seltene Komplikationen sind:

Spontanfraktur (Schreiber),
Jackson'sche Epilepsie (Schor),
Letale Meningitis (Pallas),
Extremitätengangrän (Jenny).

An dieser Stelle möchte ich kurz einen Fall der hiesigen Universitätsklinik beschreiben, der wegen seiner seltenen Hirnsymptome erwähnenswert ist.

Edith G., 8 Jahre, kam im Juli 1934 erstmalig in die Klinik wegen eigenartiger Hirnerscheinungen bei multiplen Exostosen.

Anamnese: Großmutter und eine Tante an Tuberkulose gestorben, Vater hat Exostosen; ein Bruder mit 1 Jahr an Keuchhusten und Grippe gestorben. Pat. selbst wurde vor drei Jahren wegen Exostosen am rechten Bein operiert, war immer schwächlich; seit Weihnachten Schwäche im rechten Bein und rechten Arm.

Befund der Orthopädischen Klinik:
Bds. Knickfuß, Gang unsicher, hinkend, ataktisch, multiple Exostosen an Unter- und Oberschenkel, Clavicula links, Rippen rechts; rechtes Schulterblatt in Flügelstellung, Aufrichten aus Rückenlage macht große Schwierigkeiten, Gang watschelnd, Oberschenkel aneinandergepreßt.

Befund der Augenklinik:
Abducensparese links, Pupillendifferenz li > re. Herabsetzung der Sehkraft links auf 6/8.
Hintergrund o. B.

Befund der Nervenklinik am 9.7.

Muskelatrophie, grobe Kraft bds. gering. PSR gesteigert re ⟩ li, Fußklonus re ⟩ li. Babinski, Gordon, Oppenheim bds. + re ⟩ li.

Am 11.7.:

Akute Verschlechterung, Lähmung im rechten Arm vollständig, im rechten Bein hat sie zugenommen. Pat. ist teilnahmsloser geworden und klagt über heftige Kopfschmerzen.

Es handelt sich wahrscheinlich um eine Exostose im Schädel oder in der Halswirbelsäule.

Eigene Nachuntersuchung am 18.3.37:

Die Lähmungen im rechten Arm und Bein sind zurückgegangen, es besteht noch ein leichter Spasmus beider Beine und Abducensparese links. Die Operationsnarben am rechten Ober- und Unterschenkel sind gut verheilt, kleine Recidive bes. am Oberschenkel. Große Exostose am rechten Malleolus externus und am linken Unterarm; beide Handgelenke verbreitert. An den Phalangen der Finger bds. kleine Exostosen. Es besteht eine deutliche Verkrümmung des rechten Arms und eine Verkürzung des rechten Beins. Pat. klagt über Kopfschmerzen bes. beim Turnen und bei geistiger Anstrengung.

Die Beobachtung der Verkrümmung und Verkürzung der Extremitäten bei dieser Patientin leitet mich über zu dem nächsten Abschnitt, den:

5. Wachstumsstörungen und Deformitäten.

Volkmann entdeckte 1875 die Kombination von Exostosen mit Wachstumsstörungen, aber er nahm als Ursache die Rachitis an. Die Auffassung von Bessel-Hagen, daß ein Parallelismus zwischen Exostosen und Wachstumshemmung besteht, d.h. daß die Wachstumsstörung um so ausgeprägter ist, je früher, größer und zahlreicher die Exostosen vorhanden sind, wurde von vielen Autoren widerlegt, besonders von Pels-

Leusden. Dieser sieht Wachstumshemmung und Exostosen als koordinierte Symptome desselben Krankheitsbildes an. Bei leichten Krankheitsfällen werden oft keinerlei Verkrümmungen beobachtet, so daß man vielleicht annehmen kann, daß die Wachstumsstörung einen höheren Grad derselben Krankheit darstellt. Heute herrscht allgemein die Ansicht, daß Exostosen und Wachstumsstörungen gleichwertige Zeichen einer tiefgreifenden Entwicklungsanomalie des Skelettsystems sind.

Die häufigsten Deformitäten sind:

Luxation des Radiusköpfchens,
genu valgum, cubitus valgus,
pes varus oder pes valgo-planus.

6. Enchondrome.

Ein Krankheitsbild, das häufig mit den Exostosen gemeinschaftlich auftritt, sind die Enchondrome. 1/3 aller Enchondromfälle sind mit m. c. E. kombiniert. Exostosen und Enchondrome sind genetisch äquivalente Wachstumsstörungen, „nur der Zeitpunkt, in dem die Sonderentwicklung beginnt, entscheidet, welche Tumorart entsteht" (Bauer). Ein Zeichen für die nahen verwandtschaftlichen Beziehungen ist die wechselseitige Vererbungsmöglichkeit.

Im Gegensatz zu den Exostosen finden wir bei den Enchondromen die Hauptlokalisation an den kurzen Röhrenknochen und an der Knorpel-Knochengrenze der Rippen. Das Wachstum ist nach Vollendung des Körperwachstums noch nicht abgeschlossen.

7. Maligne Entartung.

Der wichtigste Unterschied zwischen Exostosen und Enchondromen ist die Neigung zu bösartiger Umwandlung. Je niedriger die Differenzierung eines Gewebes ist, desto größer ist die Möglichkeit der malignen Entartung; daher zeigen die Enchondrome häufiger den Übergang zu sarkomatöser Ge-

schwulstbildung. Maligne Entartung der Exostosen gehört zu den Seltenheiten und wurde bisher nur von Chiari, Kienböck, v. Eiselsberg und Huber beschrieben; es handelt sich meist um den Übergang in Osteosarkome, Huber beschreibt ein Chondromyxom mit Metastasen in Lunge und Niere.

II. Aetiologie.

Über die Ursache der Exostosenbildung gibt es die verschiedensten Theorien:

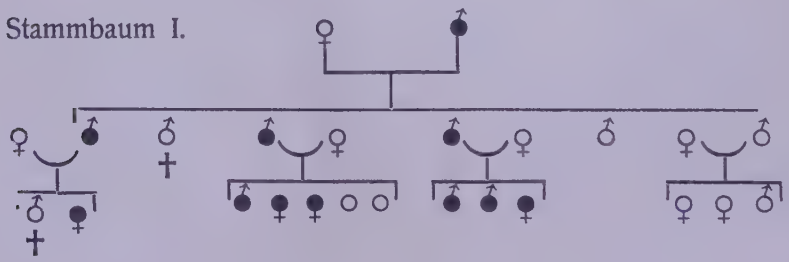
1. Entzündung, Trauma, Ernährungsstörung des Knochens können ausgeschaltet werden, auch Tuberkulose und Lues werden als Ursache nicht anerkannt.
2. Eine wichtige Rolle spielte eine Zeitlang die Rachitis. Volkmann, Vix, Stolzenberg und Schuster führten die Exostosen auf Rachitis zurück, andere Autoren betrachteten sie als auslösendes Moment. Beide Krankheiten haben eine gewisse Ähnlichkeit, und Exostotiker neigen vielleicht mehr als Gesunde zur Rachitis, aber da es sich bei der Rachitis um eine durch falsche Ernährung erworbene Krankheit handelt, kann sie als Ursache für die Exostosenbildung nicht in Frage kommen.
3. Die Entstehung aus überschüssigen Keimanlagen und versprengten Knorpelinseln wurde auch mehrfach beschrieben (Cohnheim, Ribbert, Virchow), ebenso wurden
4. endokrine Störungen, besonders Unterfunktion der Schilddrüse, als Ursache angeschuldigt (Ritter, Flinker).
5. Alle diese Theorien werden nicht mehr anerkannt, denn sie lassen sich mit der Vererbbarkeit des Leidens nicht in Einklang bringen. Die Entstehungsursache wird heute

auf ein spezifisches Gen zurückgeführt, dessen Mutation eine Fehlanlage des gesamten osteochondrogenetischen Gewebes zur Folge hat.

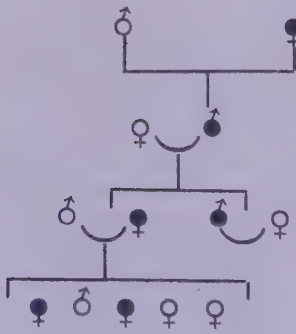
III. Erbliche Bedingtheit der Exostosis cartilaginea multiplex.

Schon seit längerer Zeit ist das zelluläre Problem in der Exostosenfrage in den Hintergrund getreten, um den erbbiologischen Forschungen den Vorrang zu lassen. Stanley, Paget und Frey (1848) machten als erste auf die Erblichkeit aufmerksam. Zum Nachweis der Vererbung dient der Stammbaum. Ich will hier 2 Stammbäume eigener Beobachtung aufzeichnen, die besonders deutlich den dominanten Erbgang erkennen lassen.

Stammbaum I.



Stammbaum II.



Der zweite Stammbaum ist lückenhaft, da von den Patientinnen nur die Exostotiker der Familie angegeben wurden, dennoch ist die Vererbung durch 4 Generationen bemerkenswert.

Charakteristisch für den Vererbungstypus der Exostosen ist:

1. Der einfach-dominante Erbgang, nach dem jede Generation betroffen ist und
2. daß die Erbanlage der Exostosen immer nur von dem kranken Elternteil weiter vererbt wird.

Erbbiologisch gesunde Kinder von Exostosenträgern, verheiratet mit Gesunden, zeugen nur gesunde Kinder (s. auch Stammb. I). Der Prozentsatz gesunder und kranker Kinder in Exostotikerfamilien, in denen ein Elternteil Exostosenträger ist, ist ungefähr 50 : 50. Daß in Wirklichkeit oft eine Verschiebung dieser klassischen Proportionen eintritt, ist dadurch begründet, daß die Nachkommenzahlen der Menschen zu gering sind für die Auswirkung der Kombinationsmöglichkeiten der elterlichen Gene.

Oft werden auch Einzelheiten im klinischen Verlauf vererbt und nicht nur die Anlage zur Exostosenbildung, z. B. Zahl, Art und Lokalisation der Geschwülste; Reulos beschrieb 17 Familienmitglieder von 4 Generationen, bei denen vorwiegend die Gegend des Knies befallen war, Jakobowitz 3 Generationen mit Exostosen am Unterarm. Man kann aber nicht damit rechnen, daß sich ein leichtes Krankheitsbild in gleicher Manifestation vererbt, denn die Tendenz zur Steigerung wird bei vielen Mißbildungen beobachtet.

Eine Besonderheit im Erbgang der m. c. E. ist die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes.

Bei der Gegenüberstellung von männlichen und weiblichen Kranken erhielt:

Dreyer das Verhältnis 3 : 2,
Weber und Reinicke 3 : 1,
Lange und Hesterbrink-Lindenbaum 2 : 1.

Bei 560 aus der Literatur zusammengestellten Fällen ergab sich das Verhältnis ♂ : ♀ = 382 : 178 und bei den 22 von mir nachuntersuchten Fällen 14 : 8. Meine Ergebnisse entsprechen ungefähr den Zahlen 2 : 1.

Zur Erklärung dieser Tatsache gibt es verschiedene Möglichkeiten. K. H. Bauer und Hesterbrink-Lindenbaum sahen ein Überwiegen von Knabengeburten in Exostotikerfamilien, so daß dadurch ein gehäuftes Auftreten von Exostosen bei männlichen Individuen vorgetäuscht wurde. In den von mir beobachteten Familien konnte ich dies nicht bestätigen. Ich glaube, daß die Erbanlage beim Manne häufiger manifest wird und schließe mich der Ansicht von B. Aschner und G. Engelmann an, daß es sich bei den m. c. E. um eine geschlechtsbegrenzte Vererbung handelt.

Die Ursache für die geringere Merkmalsausbildung beim weiblichen Geschlecht ist ebenfalls noch nicht geklärt. Nach O. v. Verschuer ist die Schwere der Erbkrankheit von dem Zeitpunkt der Genmutation abhängig, die in jedem Stadium der Keimentwicklung erfolgen kann. Eine Mißbildung ist um so ausgeprägter, je früher die krankhafte Störung der Erbanlage in den Entwicklungsgang eingreift. So könnte angenommen werden, daß die Mutation beim weiblichen Geschlecht erst während einer höheren Entwicklungsstufe stattfindet. Eine zweite Erklärungsmöglichkeit wäre, daß sekundär innersekretorische Auswirkungen eine starke Merkmalsausbildung verhindern.

Die Kombination mit anderen Anomalien kann zwei Ursachen haben:

1. Abhängigkeit von dem gleichen Gen,
2. Koppelung der Erbfaktoren (J. Bauer).

Nach K. H. Bauers Ansicht erwartet man von einem Gen mehrfache Wirkungen im Organismus, z. B. ist das Gen mit dem Hauptmerkmal Chondrodystrophie mit hoher Intelligenz, Witzbegabung und gesteigerter Libido vergesellschaftet.

Daß auch die Wirkung des Gens für Exostosenbildung nicht auf das Periost beschränkt ist, sondern daß das gesamte Wachstum, der Habitus und Charakter mitbeeinflußt werden, sollen die folgenden Abschnitte zeigen.

IV. Konstitution.

1. Begriff der Konstitution.

Die moderne Konstitutionspathologie wendet sich vor allem gegen die übertriebene Forschung nach äußeren zellulären und bakteriologischen Ursachen und stellt die Betrachtung des Gesamtorganismus in den Vordergrund. Nach K. H. Bauer verstehen wir unter der Konstitution eines Menschen die Erscheinungsform seiner gesamten psychophysischen Persönlichkeit. Die Konstitution ist abgängig von der Erbfaktorenkombination und den Umwelteinflüssen. „Konstitutionsanomalien sind Abweichungen jenseits der physiologischen Variationsbreite" (Bauer).

2. Körperbau und Habitus.

Bei den Exostotikern können wir eine charakteristische Konstitution feststellen, die zwar nicht so sinnfällig ist wie bei den Chondrodystrophikern, die aber doch bei den Kranken eine gewisse Ähnlichkeit hervorruft. Die Körpergröße ist fast stets unter dem Durchschnitt, in sehr schweren Fällen kann man sogar von Zwergwuchs sprechen. Die Proportionen zwischen Ober- und Unterkörper sind zugunsten der Kopf-Rumpflänge verschoben; diese Besonderheit ist auf die Kürze der Extremitäten zurückzuführen; daß es sich dabei immer um schwächliche, blasse, krüppelhafte Individuen handelt (Walter, Brenner) kann nicht anerkannt werden. Drei Patientinnen, die von mir nachuntersucht wurden, waren groß und schlank (175 cm), es waren keine Deformitäten nachweisbar und die Exstosenbildung ebenfalls nicht stark ausgeprägt. Diese Tatsache sehe ich wieder als Beweis dafür an, daß die Merk-

malsausbildung häufiger beim weiblichen Geschlecht geringer ist. Bei allen männlichen Exostotikern fand ich den schon oben beschriebenen unproportionierten Kleinwuchs.

In den meisten Fällen findet sich ein Unterschied zwischen den Exostotikern und den gesunden Familienmitgliedern; selten prägt sich dieser außer in Körpergröße und Exostosenbildung noch in anderen Körpermerkmalen aus. So beschrieb Weber eine Familie, in der die Exostotiker rothaarig, die andern brünett waren, bei Pannenborg waren die Exostotiker schwarzhaarig, die andern hellblond. Diese Merkmalsunterschiede sind nur Ausnahmen, während der typische Körperbau der Exostotiker im Gegensatz zu den Gesunden der Familie meist ganz auffällig ist.

Nach K. H. Bauer wird der Habitus eines Menschen vor allem durch die Stützgewebe bestimmt, und er rechnet auch die Osteodysplasia exostotica zu den „Stützgewebssystemerkrankungen". Wenn ein Teilsystem der Stützgewebe konstitutionell abnorm ist, so sind auch an den andern Systemen Veränderungen nachzuweisen, nur zeigen sich die Hauptabweichungen am deutlichsten in den phylogenetisch jüngsten Geweben, deren Gene am leichtesten mutieren. Als Ursache für die Mitbeteiligung der andern Stützgewebssysteme nimmt K. H. Bauer an, daß diese Systeme alle von dem Mesenchymgewebe abstammen, und daß der Wirkungsbereich des Gens das ganze Mesenchym umfaßt. Da auch das lymphatische Gewebe und die Blut- und Gefäßbildung von der Entwicklung des mittleren Keimblattes abhängig ist, bestätigt eine Minderwertigkeit dieser Gewebe ebenfalls die Keimblattelektivität der Gene. Als Beweis gelten z. B. die Symptome der Osteogenesis imperfecta, bei der außer der mangelhaften Osteoblastenfunktion eine Abweichung der Odontoblasten-, Chondroblasten- und Fibroblastenfunktion nachgewiesen wurde, alle Abkömmlinge der ekto- und entodermalen Keimblätter waren völlig normal. Als Gegenstück zu dieser mesenchymalen Systemerkrankung schreibt K. Schaffer über Heredopathien, bei denen es sich um das

„elektiv-systematische Befallensein allein neuromaler und neurogliöser Elemente handelt".

Auch Naegeli bestätigt die Keimblattwahl der Gene und erklärt Ausnahmen durch Koppelung von Erbfaktoren oder Doppelanlage aus der Ahnenschaft.

Wie verhalten sich nun bei der Exostosis cart. multiplex die andern Mesenchymabkömmlinge?

Die Hauptwirkung des spezifischen Gens besteht, wie schon oben beschrieben wurde, in einer abwegigen Differenzierung des periostalen und perichondralen Überzuges sämtlicher Knochen; weitere Einwirkungen auf Körperbau, Habitus und Knochenwachstum habe ich ebenfalls schon erwähnt. Für eine Odontoblastendysfunktion fand ich keine eindeutigen Beweise, während die Muskulatur der Exostotiker in den meisten Fällen mangelhaft war. Daß auch die Ausbildung des lymphatischen Apparates oft minderwertig ist, bestätigt die Angabe vieler Patienten, daß sie sehr anfällig sind und öfter unter Halsentzündungen und Erkältungen leiden als die Gesunden der Familie.

Durch diese Beobachtungen wird die Annahme, daß es sich auch bei der Osteodysplasia exostotica um eine Mutation sämtlicher Mesenchymabkömmlinge handelt, gerechtfertigt.

3. Temperament und Charakter.

Temperament und Charakter der Exostotiker zeigen ebenfalls immer wieder die gleichen Züge. Nach meinen eigenen Beobachtungen kann ich wieder bestätigen, daß auch die psychischen Merkmale beim weiblichen Geschlecht weniger ausgeprägt sind als beim männlichen. Die Exostotiker haben meist ein eigentümliches stilles Wesen und lieben die Zurückgezogenheit. Sie können aber auch hinterlistig und jähzornig sein und in der Erregung leicht aggressiv werden. Am deutlichsten hervortretend ist stets das Mißtrauen, das sie von vornherein allen Menschen entgegenbringen, aber ich glaube, diese Eigenschaft

ist erst eine Folge der Mißbildung, durch die sich die Kranken benachteiligt fühlen; außerdem spielt in der heutigen Zeit die Angst vor der Sterilisation eine große Rolle. Die Patienten geben erst Auskunft, wenn sie wissen, wozu die Angaben notwendig sind, und auch dann verschweigen sie oft ihre Beschwerden oder die Erblichkeit in der Familie und erscheinen dadurch wortkarg und unfreundlich. Was die Intelligenz anbetrifft, so schließe ich mich den Autoren an, die die Exostotiker als intellektuell zurückgebliebenen schildern. Oft besuchen die Exostotiker Hilfsschulen und werden als schwachsinnig bezeichnet. Es gibt auch hier Ausnahmen, bei denen eine Beeinträchtigung der Intelligenz während der Beobachtungszeit nicht festgestellt werden konnte; aber einerseits die häufigen Angaben der Eltern, daß die Kinder in der Schule schlecht lernen oder im Beruf nicht vorwärts kommen, andererseits die häufig beobachtete Indolenz gegen die Exostosen sprechen für eine mangelhafte geistige Entwicklung.

V. Vitalität.

1. Versuchsergebnisse von Kühn und Timoféeff-Ressovsky.

In den letzten Jahren hat Professor A. Kühn sehr interessante Beobachtungen an der Ephestia kühniella Zeller gemacht. Bei einer Mutation der Mehlmotte, die als äußere sichtbare Merkmale: rote statt schwarze Augenfarbe, grünliche statt rötliche Haut der Raupen und veränderte Pigmentierung der Hoden zeigte, konnte Kühn eine verlangsamte Entwicklungsgeschwindigkeit und verminderte Vitalität nachweisen. Durch Mutation eines weiteren Gens in einer rotäugigen Rasse entstanden transparentäugige Tiere, die lebenstüchtiger als die rotäugigen waren und sogar im Vergleich mit der Ausgangsrasse eine erhöhte Vitalität erkennen ließen. Ein anderes Beispiel für veränderte Vitalität und Entwicklungsgeschwindigkeit ist eine Mutation der Mehlmotte, deren auffälligstes Merkmal eine rezessive Hemmung der Schuppenausfärbung zeigt; die Entwick-

lungsverlangsamung ist ebenfalls rezessiv, die Herabsetzung der Vitalität dominant. Die Vitalitätsänderung kann auf einen bestimmten Entwicklungsabschnitt beschränkt sein. Auch der Einfluß der Außenbedingungen ist wichtig, z. B. besitzt die weißäugige Mutante der Taufliege, die unter gewöhnlichen Bedingungen weniger lebenstüchtig als die Wildform ist, eine größere Widerstandsfähigkeit gegen extrem hohe Temperaturen. Am deutlichsten ist die Herabsetzung der Lebenseignung bei den Letalfaktoren. Kühn machte noch weitere entwicklungsphysiologische Experimente, in denen es gelang, zahlreiche Gene zu trennen und einzelne Genpaare zu beeinflussen, doch das Eingehen auf diese Versuchsergebnisse würde hier zu weit führen.

Timoféeff-Ressovsky konnte bei seinen Kreuzungsexperimenten an verschiedenen Drosophilaarten dieselben Beobachtungen machen. Er steht sogar auf dem Standpunkt, daß es Vitalitätsmutationen ohne sichtbare morphologische Abweichungen gibt, die auch künstlich erzeugt werden können.

Als wichtigstes Ergebnis all dieser Forschungen steht fest, daß die meisten Mutationen, auch wenn sie äußerlich nur ganz belanglos erscheinende Merkmalsänderungen betreffen, mit einer Veränderung der Vitalität verbunden sind.

2. Vitalitätsbeeinflussung bei schweren Erbkrankheiten.

E. Fischer, Naegeli und andere haben immer wieder betont, daß alles, was Experimente an Pflanzen und Tieren von „Erbgesetzen und Erbregeln" ergeben haben, für den Menschen gleiche Gültigkeit hat, und so erhebt sich die Frage: Lassen sich auch bei den menschlichen Mutationen Vitalitätsänderungen nachweisen? Die Frage ist ohne weiteres zu bejahen bei schweren erblichen Krankheiten, bei denen das mutierte Gen auf bestimmte lebenswichtige Funktionen einwirkt. Zum Beispiel kann eine Vitalitätsverminderung bei der Hämophilie nicht abgestritten werden, denn der gestörte Gerinnungs-

vorgang bei den Blutern erklärt die frühe Sterblichkeit und geringere Lebenseignung. Auch schwere körperliche Mißbildungen, besonders wenn sie ernste Funktionsstörungen bewirken, lassen eine Vitalitätsverminderung selten vermissen.

Zur Prüfung der Vitalität dient beim Menschen analog den Tierversuchen der Vergleich mit den gesunden Familienmitgliedern. Trotzdem bei den Menschen die Vorbedingungen fehlen, die bei den Tierversuchen Voraussetzung sind, vor allen Dingen gleiche äußere Lebensbedingungen, können gewisse Vergleiche aufgestellt werden. Beim Tier wird die Vitalität hauptsächlich aus Lebensdauer und Fortpflanzungsfähigkeit berechnet, beim Menschen spielen noch zahlreiche andere Faktoren mit, z. B. Resistenz gegen die verschiedensten Noxen, Anpassungsfähigkeit und Lebensenergie.

3. Vitalität bei multiplen Exostosen.

Am Beispiel der Exostosis cartilaginea multiplex will ich versuchen darzustellen, daß auch bei menschlichen Mutationen, die äußerlich geringe Abweichungen von der Norm zeigen, Vitalitätsänderungen wahrzunehmen sind.

Betrachten wir zunächst die Lebensdauer der Exostotiker: Bei Durchsicht der Krankengeschichten der hiesigen Universitätsklinik von 30 Jahren ergab sich für die Patienten mit multiplen Exostosen ein Durchschnittsalter von 19 Jahren; in den vielen schon veröffentlichten Arbeiten über Exostosen werden ebenfalls fast ausnahmslos jugendliche Individuen beschrieben. So lag die Vermutung nahe, daß die meisten Exostotiker ein höheres Alter nicht erreichen. Bei genauer Nachforschung bei einigen Patienten erhielt ich folgende Angaben: In der Familie S., von der ich die Mutter und 2 Töchter mit Exostosen untersuchte, war ein Bruder der Mutter 50 Jahre, der Vater war mit 77 Jahren gestorben, beide hatten Exostosen und Wachstumsstörungen. Bei einer anderen Patientin war der Vater 50, der Großvater 72 Jahre, beide hatten deutliche Knochengeschwülste. Im Gegensatz zu diesen zwei Familien

wurde in anderen Fällen von Exostotikern kein hohes Alter erreicht. Drei Patienten, die ich nachuntersuchen wollte, waren gestorben im Alter von 26, 36 und 32 Jahren; über die Todesursache ist mir nichts bekannt. Sehr häufig war die Angabe, daß die Geschwister der Exostotiker früh gestorben waren.

Da das Material, das mir zur Verfügung steht, zahlenmäßig viel zu klein ist, will ich die Mitteilungen anderer Autoren mit heranziehen. Bei der Durchsicht von etwa 98 Arbeiten fand ich von 560 Patienten 7, die das 70. Lebensjahr überschritten hatten. Es sind dies die Fälle von: Lobstein 80 ♂, Roeder 71 ♂, Scheffler 77 ♂, Fischer, *Dupré 73 ♀, *Cornillon und Valtat 73 ♀, *Schlegel 70 ♀.

Dagegen waren in den Veröffentlichungen häufig Mitteilungen von jung gestorbenen Exostotikern, z. B. Recklinghausen 28 ♂, Cohnheim 22 ♂, Roeder 36 ♀, Vix 28 ♀ und 19 ♂ und andere.

Aus diesen Aufzeichnungen geht hervor, daß einige Exostotiker ein höheres Alter erreichen, doch ist die Zahl relativ gering. Es muß zwar berücksichtigt werden, daß die älteren Exostotiker sich meist mit ihrem Leiden abgefunden haben, nicht mehr den Arzt aufsuchen und bei einer Zählung der Exostotiker nicht mit erfaßt werden, und es ist mir vollkommen klar, daß die angeführten Beweise nicht ganz ausreichend sind. Aber wenn bedacht wird, daß nach der Reichsstatistik von 100 Lebenden 4,1 das 70. Lebensjahr überschritten haben, und daß nach der neuesten allgemeinen deutschen Sterbetafel heute von 100 Männern 47, von 100 Frauen 53 das 70. Lebensjahr überleben, so ist die Zahl 7, trotzdem es sich bei der Zusammenstellung der 560 Exostosenfälle nicht um eine Statistik handelt, im Gegensatz zu der hohen Lebenserwartung der heutigen Zeit so klein, daß ich an eine Herabsetzung der Lebensdauer bei dieser erblichen Mißbildung glaube.

*) Diese Fälle sind aus der Arbeit von Stocks und Barrington: Diaphysial Aclasis or Multiple Exostoses. Treasury of Human Inheritance. 1925.

Die Lebensdauer eines Menschen ist nicht nur von der genotypischen Konstitution abhängig, sondern wird auch von der Lebensweise, dem Beruf und der sozialen Stellung des einzelnen wesentlich beeinflußt. Je schwerer ein Beruf ist, desto größer sind die Anforderungen an das Leben, desto größer ist die Gefahr eines vorzeitigen Kräfteverbrauchs und eines früheren Todes. So wird allgemein die größere Sterblichkeit der Männer in höheren Altersstufen auf Schädigungen durch berufliche Arbeit zurückgeführt. Da die körperliche Konstitution eines Menschen die Wahl des Berufes entscheidet, ist es nicht verwunderlich, daß die Exostotiker mit ihrer in den vorigen Kapiteln beschriebenen körperlichen und geistigen Beschaffenheit vorwiegend leichte Berufe ergreifen, die meist keinen schädigenden Einfluß auf die Gesundheit haben. Das ist vielleicht eine Erklärung dafür, daß die Lebensdauer bei vielen Exostotikern nicht verkürzt erscheint. Unter den Berufen, die von Exostotikern ausgeübt werden, steht der Beruf des Schneiders an der Spitze. Nach einer Statistik von 1932 gehörten von allen Erwerbspersonen in Deutschland 3 % dem Wirtschaftszweig der Schneiderei an, von den Exostotikern sind es etwa 30 %. Weiterhin sind unter den Exostotikern viele Friseure, Hilfsarbeiter, Kaufleute, Buchhalter, Bäcker, Eisenbahnschaffner und Nachtwächter. Die Kranken sind in ihrem Beruf durch das Leiden nicht gehindert, sofern sie nicht schwere Wachstumsstörungen haben, sie erreichen in ihrer Arbeitskraft etwa das durchschnittliche Niveau. Besondere Leistungsfähigkeit kann ihnen nicht zugesprochen werden. Sie sind meist leicht ermüdbar und zu schwerer Arbeit nicht fähig. Diese eingeschränkte Eignung für Berufe muß ebenso wie die Herabsetzung der Lebensdauer unbedingt als verminderte Lebenseignung gerechnet werden.

Maßgebend für die Vitalität eines Menschen ist weiterhin seine Resistenz gegen Krankheiten. Die Neigung zu Anginen und Erkältungen bei Exostotikern wurde schon oben erwähnt; ebenso habe ich schon von der Rachitis gesprochen,

die zwar nicht als Ursache der Exostosen angesehen werden kann, die aber bei einem Zehntel aller Fälle beobachtet wird, und die geringe Widerstandsfähigkeit der Knochen der Exostotiker bestätigt. Sehr häufig finden sich Erkrankungen der Atmungsorgane, besonders Bronchitis mit langdauerndem Husten; auch Tuberkulose ist in Exostotikerfamilien nicht selten. Diese geringe Immunität gegen die verschiedensten Krankheitserreger, ferner die häufigen Begleitmißbildungen und die Gefahr der malignen Entartung, besonders bei Kombination der Exostosen mit Enchondromen, sind ein deutlicher Beweis für eingeschränkte Lebensfähigkeit.

Zur Beurteilung der Vitalität eines Menschen gehört auch die psychische Beobachtung. Ich fand bei allen Exostotikern eine gewisse Unlust und Gleichgültigkeit bei jeder Beschäftigung. Sie sind vorwiegend pessimistisch und wenig unternehmend und gehören fast ausnahmslos zu den passiven Menschen. Diese mangelnde Aktivität ist uns ebenfalls ein Zeichen für herabgesetzte Lebenseignung, denn gerade in der Lebensenergie zeigt sich, ob sich ein Mensch gesund und leistungsfähig fühlt oder nicht.

VI. Zusammenfassung.

Lenz schreibt in seiner Abhandlung über „die krankhaften Erbanlagen" (Baur-Fischer-Lenz): „Die verschiedenen Arten der Lebewesen sind seit Jahrtausenden so weitgehend an ihre Lebensbedingungen angepaßt, daß jede Änderung der Erbmasse eben eine Beeinträchtigung der Lebenstüchtigkeit mit sich bringt." Mit meiner Arbeit wollte ich beweisen, daß dieser Satz ebenso wie die früher aufgestellten Erbgesetze und Erbregeln auch für den Menschen Gültigkeit hat. Ausgehend von den interessanten Versuchsergebnissen von Kühn und Timoféeff-Ressovsky über die Vitalitätsmutationen bei der Mehlmotte und der Taufliege, bestätigte ich zunächst die Vitalitätsverminderung bei schweren erblichen Krankheiten. Lüers

schrieb in seiner Dissertation über „Die Beeinflussung der Vitalität durch multiple Allele bei Drosophila melanogaster“: „Die Lebensfähigkeit scheint ein Ausdruck für die mehr oder weniger tiefgreifenden Veränderungen zu sein, die die Abänderung eines einzelnen Faktors in dem Organismus hervorruft.“ Daraus ergibt sich, daß es nicht möglich ist, allein aus den äußerlich sichtbaren Merkmalen einer Anomalie die Wirkung des mutierten Gens zu beurteilen. Ich habe versucht, am Beispiel der multiplen cart. Exostosen zu beweisen, daß auch beim Menschen mutierte Gene mit geringen Abweichungen von der Norm wichtige Lebensvorgänge beeinflussen.

Bei den 75 Patienten, die während der letzten 30 Jahre in der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik wegen Exostosen in Behandlung waren, ergaben die Krankengeschichten und meine Nachuntersuchungen, daß es sich nur in 22 Fällen um multiple cart. Exostosen handelte. Die anderen Kranken hatten solitäre Exostosen, die meist nach einem Trauma entstanden waren und abgemeißelt wurden. Außer kleinen Rezidiven an der Operationsstelle, die in etwa 10 % nachzuweisen waren, konnte ich keine Knochengeschwülste an andern Körperstellen finden, auch in den Familien waren Exostosen nie beobachtet.

So mußte ich außer meinen 22 Fällen von Exostosis cart. multiplex zahlreiche Literaturangaben heranziehen, um meine Beobachtungen zu ergänzen und die Behauptung zu stützen, daß die Herabsetzung der Lebensdauer, die beschränkte Berufseignung, die geringe Immunität und die mangelnde Lebensenergie der Exostotiker eine Vitalitätsverminderung bestätigen. Dieselben Beobachtungen werden sich auch bei anderen Erbkrankheiten machen lassen, und es steht nichts entgegen, als Ergebnis zu erwarten, daß: „Alle menschlichen Mutationen, auch wenn sie äußerlich kaum sichtbare Merkmale betreffen, mit einer Vitalitätsverminderung verbunden sind.“

VII. Literaturverzeichnis.

Aschoff: Pathologische Anatomie, S. 193 ff.

Aschner: Zur Erbbiologie des Skelettsystems. Beitrag zur klin. Konstitutionspathologie XVIII. Ztschr. f. Konstitutionslehre 1929, Bd. 14, S. 129.

Derselbe: Zum Problem der konstitutionellen Blastomdisposition. Ztschr. f. Konstitutionslehre 1925, Bd. 10.

Aschner u. Engelmann: Konstitutionspathologie in der Orthopädie, 1928, Verlag Springer, Wien und Berlin.

Bauer, Julius: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Springer 1924.

Derselbe: Der jetzige Stand der Lehre von der Konstitution. Deutsche med. Wschr. 1920, S. 402.

Derselbe: Beiträge zur klin. Konstitutionspathologie, I. Habitus und Morbidität. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, 126. Bd., 1918, S. 196.

Bauer u. Aschner: Zur Kenntnis des peripheren Bewegungsapparates. Beitr. z. klin. Konst. XII. Ztschr. f. Konstitutionslehre, 10. Bd., 1925, S. 592.

Bauer, K. H.: Zur Konstitutionspathologie der multiplen Exostosen. Ztbl. f. Chir. 1927, 54, 943.

Derselbe: Allgemeine Konstitutionslehre. Die Chirurgie, hrsg. von Kirschner u. Nordmann, 1926, Bd. I, S. 297.

Derselbe: Die Bedeutung der Vererbungsbiologie für das Geschwulstproblem. Strahlentherapie, Bd. 42, S. 939.

Derselbe: Konstitutions- und Individualpathologie der Stützgewebe. Brugsch-Levy: Biologie der Person, Bd. III, 1927.

Derselbe: Genpathologie 1925. Bruns Beiträge z. klin. Chir., Bd. 135, H. I.

Derselbe: Der Nachweis einer Systemerkrankung bei örtlichen körperlichen Mißbildungen als Beweismittel für deren erbgenetische Bedingtheit (dargestellt am Beispiel der sog. kongenitalen Patellarluxation). Ztschr. f. menschl. Vererbungs- und Konstitutionslehre, 1935.

Derselbe: Über angeborene chirurgische Erkrankungen und Mißbildungen im Lichte erbbiologischer Betrachtungsweise. Monatsschrift f. Kinderheilk. 1934, Bd. 62.

Derselbe: Über Osteogenesis imperfecta. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1920, Bd. 154, S. 166.
Derselbe: Konstitutionspathologie und Chirurgie. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1921, Bd. 162, S. 198.
Derselbe: Erbkonstitutionelle Systemerkrankungen und Mesenchym. Klin. Wschr. 1923, Nr. 14, S. 624.
Derselbe: Die Bedeutung des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses für die Chirurgie. Der Chirurg 1934, Jg. 6, S. 329.
Derselbe: Fortschritte der Vererbungslehre und Geschwulstfrage. Arch. f. klin. Chir. 152, S. 278.
Derselbe: Über den Konstitutionsbegriff. Ztschr. f. Konstitutionslehre 1922, Bd. 8, S. 155.
Baur, Fischer, Lenz: Menschliche Erblehre. 4. Aufl., 1936.
Bessel-Hagen: Über Knochen- und Gelenkanomalien, insbesondere bei partiellem Riesenwuchs und bei multiplen cart. Exostosen. Arch. f. klin. Chir. 1891, Bd. 41.
Birkenfeld: Zur Erblichkeit der multiplen cartilag. Exostosen. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1930, Bd. 226.
Brandenberg: Mißbildung und Heredität. Ztschr. f. orth. Chir. 1908, Bd. 21, S. 54.
Braune: Über hereditäre multiple Exostosenbildung. Med. Diss. Halle 1882.
Brenner: Beitrag zur Kasuistik der multiplen Exostosenbildung und deren Einfluß auf das Knochenwachstum. Med. Diss. München 1884.
Caspari: Wirkungsweise von Erbfaktoren. Die Umschau. 38. Jg., 1934, H. 13, S. 352.
Derselbe: Über die Wirkung eines pleiotropen Gens bei der Mehlmotte Ephestia kühniella Zeller. Roux Arch. f. Entwicklungsmechanik 1933, Bd. 130.
Cohnheim: Ein Fall von multiplen Exostosen. Virchows Arch. 1867, Bd. 38, S. 561.
Curtillet: Quatre cas d'exostoses ostéogéniques multiples, héréditaires et familiales. Ztbl. f. Chir. 1912, S. 886.
Delfino: Beitrag zum Studium der vielfachen Knochenauswüchse. Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntgenstrahlen 1913, Bd. 20, S. 577.
Dittrich: Zwei Fälle von mult. cart. Exostosen mit Wachstumsstörungen der Knochen. Med. Diss. Kiel 1892.
Drescher: Zur Kasuistik der hereditären multiplen Exostosen. Med. Diss. Gießen 1889.
Engel: Über schwere Deformitäten durch multiple Exostosen und Enchondrome bei Jugendlichen. Berliner klin. Wschr. 1920, 43, 1022.
Essau: Exostosenabbrüche. Ztschr. f. orthop. Chir., 48. Bd., S. 289.

Feilchenfeld: Über den Begriff der Vitalität. Blätter für Vertrauensärzte der Lebensversich. 1930, XIX. Jg., H. 3, S. 43.
Fischer, E.: Versuch einer Genanalyse des Menschen. Ztschr. f. indukt. Abst. u. Vererbungslehre 54, 1930, S. 127—231.
Fischer: H.: Über hereditäre multiple Exostosenbildung. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1880, Bd. 12, S. 357.
Flinker: Zur Lehre von der Exostosis cart. multiplex und ihre Beziehung zur Rachitis. Wien, klin. Wschr. 1909, Bd. 39, S. 1324.
Frangenheim: Die angeborenen Systemerkrankungen des Skeletts. Ergebn. der Chir. u. Orthop. 4. Bd., 1912, S. 90—182.
Friedrich: Über die Lokalisation der multiplen Exostosen. Münch. med. Wschr. 1910, Nr. 30, S. 1618.
Gruber u. Brandt: Multiple Exostosen und Enchondrome, 1937.
Grünfeld: Ein Fall von multiplen cartilaginären Exost. Wien. klin. Wschr. 1903, S. 109.
v. Haberer: Ein Fall von multiplen Enchondromen und Exostosen. Arch. f. klin. Chir. 89, H. 3, S. 782.
Hartmann: Ein seltener Ausgang von multiplen cart. Exostosen. Arch. f. klin. Chir. 1893, Bd. 45.
Hashimoto: Über Exostosen (Chir. Beiträge aus Japan). Arch. f. klin. Chir. 1885, Bd. 32, S. 1.
Henniger: Zur Kasuistik der Exostosis cart. multiplex hereditaria. Deutsche Ztschr. f. Chir. 1931, Bd. 232, S. 666.
Hesterbrink-Lindenbaum: Zur Vererbungs- und Konstitutionspathologie der multiplen Exostosen. Med. Diss. Göttingen 1926.
Hoffa: Über multiple cartilaginäre Exostosen. Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntgenstrahlen 1899, Bd. 3, S. 127.
Huber: Ein seltener Fall von multiplen Exostosen. Virch. Arch. 1882, Bd. 88, S. 256.
Jenny: Ein Beitrag zur Kenntnis der Osteodysplasia exostotica. Jahrb. f. Kinderheilk. 1918, Bd. 37.
Kienböck: Ein Fall von mult. cart. Exostosen. Wien. klin. Wschr. 1903, S. 109.
Köhler, O.: Was lehrt uns die exakte Erbforschung an Pflanze und Tier für die Vererbung beim Menschen. Med. Welt 1935, H. 35/36.
Köhler, A.: Röntgenbefunde bei mult. cart. Exostosen. Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen, H. 1, 1905.
Köhler: Über einige seltene Exostosen. Ztbl. f. Chir. 1901, 315.
Koester: Über einen neuen Fall von hereditären mult. Exostosen mit Wachstumsanomalie. Med. Diss. Bonn 1894.
Korn: Multiple cartilaginäre Exostosen. Med. Diss. Leipzig 1936.
Kraus: Die allgemeine und spezielle Pathologie der Person.

Kretschmer: Körperbau und Charakter. Berlin 1929.
v. Kryger: Multiple Knochen- und Knorpelgeschwülste. Arch. f. klin. Chir. 1885, Bd. 32.
Kühn, Staemmler, Burgdörfer: Erbkunde, Rassenpflege, Bevölkerungspolitik 1935, Kühn S. 1—92.
Kühn u. Henke: Genetische und entwicklungsphysiologische Untersuchungen an der Mehlmotte Ephestia Kühniella Zeller. Abh. d. Ges. der Wiss. zu Göttingen, Berlin 1936.
Kühn: Genwirkung und Artveränderung. Der Biologe, III. Jg. 1934, H. 9, S. 217.
Derselbe: Vererbung und Entwicklungsphysiologie. Wiss. Woche Frankfurt a. M. 2.—9. Sept. 1934.
Derselbe: Genetische und entwicklungsphysiolog. Untersuchungen an Ephestia kühniella. Ztsch. f. ind. Abst. u. Vererb., Bd. 67.
Derselbe: Genetik und Physiologie. Berichte über die ges. Physiologie Bd. 81, H. 3/4, 1934.
Derselbe: Über den biologischen Wert der Mutationsrassen. Forschungen u. Fortschr., 10. Jg., Nr. 29.
Derselbe: Versuche über die Wirkungsweise der Erbanlagen. Die Naturwiss. 1936, Jg. 24, H. 1.
Lange, Max: Erbbiologie der angeborenen Körperfehler. Verlag Enke Stuttgart 1935.
Langenskiöld: Über die Erblichkeit der Exostosen. Zentralorg. f. d. ges. Chir. 31, 265, 1925.
Liebermann: Über eine merkwürdige Exostosenbildung bei Klumpfuß. Arch. f. Orthop. u. Unfallchir. 32. Bd., S. 16.
Lüers: Die Beeinflussung der Vitalität durch multiple Allele, untersucht an Vestigal-Allelen v. Drosoph. melanogaster. Phil. Diss. Greifswald 1935.
Martius: Die Lehre von den Ursachen in der Konstitutionspathologie. Dtsch. med. Wschr. 1918, Jg. 44, Nr. 17/18.
Mettenleiter: Über multiple cart. Exostosen. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1922, Bd. 169, S. 153.
Mollow: Ein Fall von multiplen Knochenexostosen. Fortschr. a. d. Gebiet der Röntgenstrahlen 1910, Bd. 15, S. 173.
Müller, Enno: Über hereditäre mult. cart. Exostosen und Echondrosen. Med. Diss. 1913.
Naegeli: Allgemeine Konstitutionslehre. 2. Aufl. 1934.
Derselbe: Die de Vries'sche Mutationstheorie in ihrer Anwendung auf die Medizin. Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre, 6. Bd., 1920, S. 33.
Nancke: Über hereditäre cart. Exostosen. Berlin 1913.

Pannenberg: Über hereditäre mult. cart. Exostosen. Med. Diss. Greifswald 1908.
Payr: Konstitutionspathologie und Chirurgie. Arch. f. klin. Chir. 1921, Bd. 116, S. 614.
Pels-Leusden: Klinische, pathologische, anatomische und radiologische Studien über Exostosis cart. multiplex. Ztbl. f. Chir. 1907, Bd. 86, S. 435.
Peltesohn: Klinische und radiologische Beiträge zur Kenntnis der Wachstumsstörungen. Ztschr. f. orthop. Chir. Bd. 25, S. 340.
Polland: Vom Wesen und der Bedeutung der Mutation. Wien. klin. Wschr. 1935, S. 24 u. 39.
v. Recklinghausen: Ein Fall von multiplen Exostosen. Virch. Arch. 1866, Bd. 35, S. 203.
Reinicke: Über die Erblichkeit der multiplen Wachstumsexostosen. Beitr. z. klin. Chir. 1891, Bd. 7.
Ritter: Über die Beziehungen zwischen multiplen Exostosen und Schilddrüse. Med. Klinik 1908.
Roeder: Beiträge zur Konstitutionspathologie der mult. cart. Exostosen. Med. Diss. Zürich 1929.
Rößle: Multiple Tumoren und ihre Bedeutung für die Frage der konstitutionellen Entstehungsbedingungen der Geschwülste. Ztschr. f. angew. Anatomie u. Konstitutionslehre, 5. Bd., 1920.
Rubinstein: Ein Fall von mult. Exostosen mit Wachstumsstörungen der Knochen. Berlin. klin. Wschr. 1891, S. 794.
Schaefer, Friedr.: Ungewöhnliche Größe einer cart. Exostose der Fibula. Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1901, Bd. 31, S. 228.
Schaefer, Wilh.: Über 4 Fälle von Dupuytren'scher Exostose. Med. Diss. Würzburg 1888.
Schaffer: Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Springer 1926.
Scherer: Exostosen und Enchondrome und ihre Beziehung zum Periost. Frankf. Ztschr. f. Pathol. 36, 587, 1928.
Schinz: Vererbung und Knochenbau. Schweiz. med. Wschr. 1924, S. 1151.
Schloeßmann: Die Hämophilie. Verlag Enke 1930. Neue deutsche Chirurgie 47. Bd.
Schramm: Ein Beitrag zur Pathogenese der cart. Exostosen und Enchondrome. Arch. f. Orthop. u. Unfallchir. Bd. 27, S. 421.
Schreiber: Über hereditäre mult. cart. Exostosen. Med. Diss. Zürich 1927.
Schuler, Heinrich: Über traumatische Exostosen. Med. Diss. Tübingen 1902.

Schuster: Über multiple Exostosen. Münch. med. Wschr. 1910, Nr. 6, S. 325.
Schwan: Drei Fälle von mult. Exostosen. Med. Diss. Berlin 1933.
Seidel: Multiple Exostosenbildung mit Hemmung des normalen Knochenwachstums. Ztbl. f. Chir. 1885, S. 657.
Siemens: Über kausale Therapie erbl. Krankheiten u. erblicher Minderwertigkeit. Münch. med. Wschr. 1920, Nr. 47, S. 1344.
Sonnenschein: Ein Fall von multipler Exostosis cart. Med. Diss. Berlin 1873.
Starck: Über multiple cartilaginäre Exostosen und deren klin. Bedeutung. Beitr. z. klin. Chir. 1902, S. 508.
Stark: Über einen Fall von familiären Exostosen. Münch. med. Wschr. 1901, 992.
Stocks u. Barrington: Diaphysial Aclasis or Multiple Exostoses; Multiple Enchondromata; Cleido-Cranial Dysostosis. The Treasury od Human Inheritance. Volume III. 1925.
Stracker: Multiple cart. Exostosen. Wien. klin. Wschr. 1933, S. 1340.
Tilmann: Über mult. cart. Exostosen. Münch. med. Wschr. 1898, Nr. 33, S. 1073.
Timoféeff-Ressovsky: Über die Vitalität einiger Genmutationen und ihrer Kombinationen bei Drosophila funebris und ihre Abhängigkeit vom genotypischen und äußeren Milieu. Ztschr. f. ind. Abst. u. Vererbungslehre 1934, Bd. 66.
Derselbe: Auslösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei Drosophila melanog. Nachr. aus d. Biologie, 1. Bd., 1935.
Tomesku: Angeborene generalisierte Exostosen mit einer begleitenden eigenartigen Entwicklungsstörung. Arch. f. Orthop. u. Unfallchr. Bd. 28, S. 56.
v. Verschuer: Erbpathologie. Verlag Steinkopf 1934.
Virchow: Die krankhaften Geschwülste. 1863, Bd. I, S. 433—533 ff., Bd. II.
De Vries: Mutationen und Praemutationen. Die Naturwiss. 1924, Jg. 12, S. 253.
Wagner: Zum Erbgang der mult. cart. Exostosen. Münch. med. Wschr. 1901, 992.
Walter: Untersuchungsergebnisse in einer Exostosenfamilie. Arch. f. Orthop. u. Unfallchir. Bd. 24, S. 533.
Weber, Karl-Ludw.: Die Knochenbildung in cart. Exostosen. Med. Diss. 1928.
Weber: O.: Zur Geschichte des Enchondroms in Bezug auf dessen hereditäres Vorkommen und sekundäre Verbreitung in inn. Org. durch Embolie. Virch. Arch. 1866, Bd. 35, S. 501.

Lebenslauf.

Am 22. Februar 1914 wurde ich in Königsberg als Tochter des Universitätsprofessors Dr. Albert Hesse und seiner Ehefrau Dora geb. Deuticke geboren. Meine Schulbildung erhielt ich in Breslau und bestand im März 1933 am Oberlyzeum von Zawadzky das Abitur. Im Sommer-Semester 1933 begann ich das Medizinstudium und war in den ersten Semesterferien im freiwilligen Arbeitsdienst. Ich studierte in Breslau, Bonn und Freiburg, das Physikum machte ich im Juni 1935 in Breslau, in den letzten 3 Semestern bis zum Staatsexamen studierte ich ebenfalls in Breslau.

Christine Hesse.